

УДК 541(64+49).537.3

## ЭФФЕКТ ИНВЕРСИИ ЗАРЯДА ДЕНДРИМЕРА В КОМПЛЕКСАХ С ЛИНЕЙНЫМИ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТАМИ<sup>1</sup>

© 2005 г. С. В. Люлин\*, А. В. Люлин\*\*, А. А. Даринский\*, И. Emri\*\*\*

\*Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук  
199004 Санкт-Петербург, Большой пр., 31

\*\*Dutch Polymer Institute and Department of Applied Physics, Technische Universiteit Eindhoven  
P.O. Box 513 5600 MB Eindhoven, The Netherlands

\*\*\*Center for Experimental Mechanics, University of Ljubljana  
SI-1125 Ljubljana, Slovenia

Поступила в редакцию 15.12.2004 г.

Принята в печать 22.06.2005 г.

С помощью компьютерного моделирования методом броуновской динамики исследована структура комплексов, образованных заряженными дендримерами и противоположно заряженными линейными цепями, заряд которых не меньше, чем заряд дендримера. Использована свободносочлененная протекаемая модель дендримера и линейной цепи. Электростатические взаимодействия рассмотрены в приближении Дебая–Хюкеля с радиусом Дебая, превышающим размеры дендримера. Показано, что число мономеров цепи, адсорбированных на дендримере, больше, чем необходимо для его нейтрализации, т. е. наблюдается эффект инверсии заряда. Получена немонотонная зависимость количества адсорбированных на дендримере мономеров цепи от ее длины, что качественно согласуется с предсказаниями корреляционной теории Nguen и Shklovskii для комплекса линейной цепи с противоположно заряженным сферическим макроионом. Эта немонотонная зависимость проявляется также при изучении среднего квадрата радиуса инерции, радиальной функции распределения плотности мономеров, распределения массы и заряда внутри комплекса.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одним из главных путей развития биологии, фармацевтики и медицины является применение нанотехнологий. Один из таких примеров – доставка лекарств и генов непосредственно в клетки для корректировки генетических дефектов и пораженных участков. Наиболее широко используемые носители при клинических испытаниях или, иначе говоря, наноконтейнеры для доставки лекарств и генов – это вирусы. Однако сами вирусы представляют большую опасность для организма. В то же время применение в качестве таких наноконтейнеров полимеров, являющихся наиболее известными синтезируемыми наномолекулами, обычно невозможно из-за их полидисперсности.

Дендримеры представляют собой новые полимерные материалы, в которых такое ограничение

отсутствует. Их уникальная архитектура и монодисперсность позволяют использовать дендримеры в качестве наноконтейнеров для прямого транспорта лекарств и генов. Несмотря на высокую стоимость два типа дендримеров производятся в достаточно большом объеме – полиамидоамин (ПААМ) компаний “Aldrich Chemical Company” и “Dendritech”, а также полипропиленимин (ППИ) или Астрамол® компаний “Aldrich” и “DSM Fine Chemicals”. Свойства этих дендримеров и их потенциальное применение в разных областях активно исследуют [1, 2]. Дендримеры обладают достаточно низкой токсичностью *in vivo* [3]. Недавно Zinselmeyer с коллегами [4] показали, что ППИ-дендримеры обладают низкой цитотоксичностью *in vitro*, однако рост токсичности при увеличении числа генераций ограничивает использование этих дендримеров высоких генераций в качестве наноконтейнеров.

Исследование свойств дендримеров в комплексах с различными соединениями является первым шагом в изучении возможности их применения в качестве наноконтейнеров. Обычно комплексы

<sup>1</sup> Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 05-03-32450-а), Академии Финляндии (грант 211579) и администрации Санкт-Петербурга (грант РД05-1.3-101).

E-mail: serge@macro.ru (Люлин Сергей Владимирович).

дендримеров с другими соединениями в водных растворах стабилизируются электростатическими силами. В этом случае дендример должен обладать противоположным зарядом по сравнению с молекулой-гостем. Существует значительное число работ, в которых “гостем” является низкомолекулярное соединение. В то же время число работ по изучению комплексов дендримеров с полимерными макромолекулами невелико. В первую очередь следует упомянуть работу Кабанова с сотрудниками [5]. Наиболее важным представителем линейных макромолекул является ДНК. Комплексы ДНК с различными соединениями активно исследуют в настоящее время [6–8]. ДНК также может образовывать комплекс с дендримерами. Данные атомной микроскопии [9] и титрования, совмещенного со спектроскопией [5, 10], показывают, что молекулы ДНК накручиваются на заряженный дендример. Для теоретического описания комплексов дендример–линейная цепь наиболее адекватным представляется компьютерное моделирование, поскольку аналитическое рассмотрение таких систем затруднено в силу их сложности. Впервые компьютерное моделирование комплексов, образованных заряженными дендримерами и противоположно заряженными линейными молекулами, было проведено в работе Welch и Muthukumar [11]. Основное внимание в ней было удалено случаю, когда заряд дендримера превышал заряд цепи.

В данной работе исследованы комплексы дендримеров и противоположно заряженных линейных цепей, чей заряд равен или превышает заряд дендримера. В таких системах может возникать очень интересный эффект инверсии заряда дендримера.

Эффект инверсии заряда сферического макроиона в комплексах с полионами или низкомолекулярными ионами хорошо известен. Он состоит в том, что количество адсорбируемых на сферическом макроионе противоположно заряженных групп превышает число, необходимое для его электронейтрализации. Эффект инверсии заряда активно исследуют теоретически и экспериментально [12–22]. Степень адсорбции может быть определена экспериментально, например, при изучении подвижности комплекса с помощью электрофореза. Для комплексов с полимерными молекулами исследование проводят после ферментного отщепления свободного конца адсорбированного полииона [23].

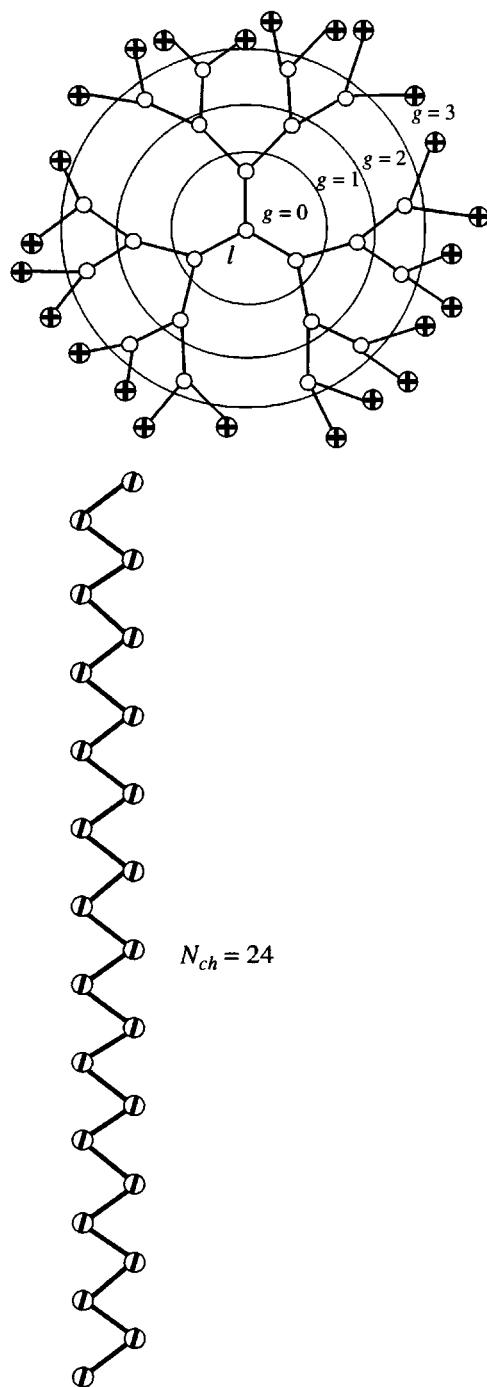
Явление инверсии заряда сферического макроиона, представляющего собой непроницаемую

заряженную сферу, в комплексе с противоположно заряженной линейной цепью рассмотрено в большом числе работ [12–16]. Для аналитического описания эффекта инверсии заряда такой системы обычно используют корреляционные теории [17–21]. В работах Chodanowski и Stoll [13] методом Монте-Карло проведено компьютерное моделирование комплекса, образованного заряженной твердой сферой и противоположно заряженной свободносочлененной цепью. Их результаты хорошо согласуются с предсказаниями теории Nguyen и Shklovskii [18]. Степень инверсии заряда зависит от качества растворителя, радиуса макроиона и гибкости полиэлектролита [16, 22].

В комплексе дендримера с полимерной молекулой линейный полиэлектролит также должен адсорбироваться на дендримере. В отличие от твердой сферы дендример достаточно гибок, не имеет четко выраженной поверхности и допускает возможность проникновения цепи внутрь. Явление инверсии заряда в такой системе проявляется в превышении заряда части линейной цепи, адсорбированной на дендримере, над зарядом самого дендримера. Известно несколько работ, в которых эффект инверсии заряда изучали экспериментально для нежестких макроионов. Так, Yager с соавторами [7] показали, что отрицательно заряженная молекула ДНК формирует комплекс, накручиваясь вокруг положительно заряженной липосомы, который после ферментного расщепления “хвостов” ДНК имеет отрицательный суммарный заряд.

Эффект инверсии заряда привлекает особое внимание из-за своей важности для транспорта генов и лекарств: известно, что обычно поверхность клеточной мембрани заряжена отрицательно, и комплекс, включающий наноконтейнер и, скажем, ДНК, должен быть заряжен положительно, чтобы проникнуть в клетку. Однако систематические исследования этого эффекта для объектов, которые могут быть использованы в качестве наноконтейнеров, включая дендримеры, т.е. проницаемых для других молекул систем, отсутствуют. Первой такой попыткой можно считать исследование комплекса, образованного несферическим белком и линейной цепью [24].

Основная задача настоящей работы – изучение явления инверсии заряда в комплексе, состоящего из заряженного дендримера и противоположно заряженной линейной цепи, с помощью моделирования методом броуновской динамики.



**Рис. 1.** Модель системы, используемая в работе. В качестве примера изображен положительно заряженный дендример генерации  $g = 3$  и отрицательно заряженная цепь длиной  $N_{ch} = 24$ .

В качестве модели заряженного дендримера рассматривается модель, изученная ранее [25–30]. Будет исследовано проявление этого эффекта в структурных характеристиках комплекса. Рассмотрены комплексы с достаточно длинными линейными цепями, заряд которых равен или

превышает заряд дендримера. Данная работа ограничивается моделированием комплексов, образованных заряженными линейными цепями и дендримерами третьей и четвертой генераций с заряженными терминальными группами. Анализ дендримеров более высоких генераций приводит к необходимости рассмотрения очень длинных полимерных цепей, что критически увеличивает время моделирования. Следует отметить, что ПААМ-дендримеры таких генераций недавно были успешно применены в качестве наноконтейнеров для доставки лекарств [31] и для захвата ДНК [10].

### Модель дендримера и линейной цепи. Метод моделирования

В работе используется свободносочлененная модель заряженного дендримера [25–30] и противоположно заряженной линейной цепи (рис. 1). Дендример представляется как система “бусинок” с коэффициентом трения  $\zeta$ , соединенных жесткими связями длиной  $l$ . Исследуются дендримеры с трехфункциональным ядром и трехфункциональными узлами ветвления. Генерации дендримера нумеруются, начиная с нулевой, состоящей из четырех “бусинок”, включая ядро. Общее число “бусинок”  $N$  в дендримере генерации  $g$  может быть определено с помощью выражения

$$N = 3s(2^{g+1} - 1) + 1, \quad (1)$$

где  $s$  – длина спейсера между точками ветвления. В данной работе рассмотрен случай  $s = 1$ . Основные результаты получены для  $g = 3$  и 4.

Полимерная цепь представляет собой линейную систему, состоящую из  $N_{ch}$  таких же “бусинок”, соединенных жесткими связями длиной  $l$ .

Объемные взаимодействия между  $i$ -й и  $j$ -й “бусинками”, входящими в комплекс и не связанными валентными связями, находящимися на расстоянии  $r_{ij}$  друг от друга, описываются модифицированным потенциалом Леннарда–Джонса, в котором опущено слагаемое, ответственное за притяжение:

$$\tilde{U}_{LJ}(r_{ij}) = 4\epsilon_{LJ} \left[ \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r_{cut}} \right)^{12} \right] \quad (2)$$

Здесь  $r_{cut}$  – расстояние обрезания потенциала, равное  $r_{cut} = 2.5\sigma$ . Таким образом, потенциал (2)

соответствует атермическому растворителю. Для расчета использованы ранее выбранные параметры потенциала Леннарда–Джонса: длина  $\sigma = 0.8l$  и энергия  $\epsilon_{LJ} = 0.3k_B T$  [27–30].

Все  $N_T$  концевых групп дендримера заряжены и обладают одинаковым зарядом  $+e$ . Такая ситуация может быть реализована, например, в водных растворах ПААМ и других дендримеров при нейтральных рН [32–34].

Каждая “бусинка” линейной цепи обладает отрицательным зарядом  $-e$ , т.е. суммарный заряд цепи равен  $-eN_{ch}$ .

Каждая заряженная  $j$ -тая “бусинка” взаимодействует со всеми остальными зарядами в системе посредством потенциала Дебая–Хюккеля (экранированный кулоновский потенциал):

$$\frac{U_j^C}{k_B T} = \lambda_B \sum_i \frac{\exp(-kr_{ij})}{r_{ij}}, \quad (3)$$

где  $r_{ij}$  – расстояние между зарядами  $i$  и  $j$ , суммирование проводится по всем остальным заряженным “бусинкам”,  $\lambda_B$  – бъеррумовская длина, описывающая силу кулоновских взаимодействий в среде с диэлектрической постоянной  $\tilde{\epsilon}$

$$\lambda_B = \frac{e^2}{4\pi\tilde{\epsilon}k_B T} \quad (4)$$

Значение  $\lambda_B$  в воде при комнатной температуре равно 7.14 Å; оно близко к длине сегмента обычного гибкоцепного полимера. Поэтому без потери общности положили  $\lambda_B = l$ .

Обратный радиус Дебая  $k$  в уравнении (3) отвечает экранированию электростатических взаимодействий благодаря присутствию в растворе противоионов и ионов соли:

$$k^2 = 4\pi\lambda_B \sum_i z_i^2 c_i \quad (5)$$

Здесь  $c_i$  – концентрация  $i$ -го иона,  $z_i$  – его валентность. Наибольшее влияние электростатических взаимодействий ожидается, когда радиус Дебая  $r_D$  превышает размер дендримера. В настоящей работе  $r_D = k^{-1} = 8.96l$ , что соответствует концентрации соли в водном растворе 2.2 ммол/л при комнатной температуре [11]. Это значение использовали и ранее при исследовании отдельных дендримеров [27–30]. Вообще говоря, в молекулярных системах с высокой плотностью заряда,

таких как дендримеры, существенным является эффект конденсации контрионов [35], и среднеполовое приближение Дебая–Хюккеля недостаточно корректно. Однако в рассматриваемых комплексах заряд дендримера компенсируется зарядом линейной цепи, и эффект конденсации противоионов должен быть мал.

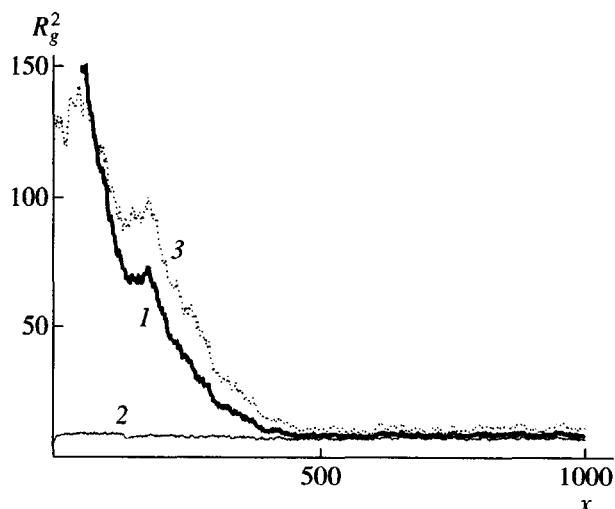
Основные результаты получены для комплексов, образованных дендримерами  $g = 3$  ( $N = 46$ ,  $N_T = 24$ ) и  $g = 4$  ( $N = 94$ ,  $N_T = 48$ ) и цепями, у которых общий заряд равен или превышает заряд дендримера, т.е. при  $60 \geq N_{ch} \geq 24$  (для комплексов с  $g = 3$  дендримерами) и при  $90 \geq N_{ch} \geq 48$  (для комплексов с  $g = 4$  дендримерами).

Для моделирования комплекса мы используем метод броуновской динамики, в котором движения всех частиц в системе описываются уравнением Ланжевена. Взаимодействия между всеми частицами внутри комплекса учитываются явно, а взаимодействие с растворителем – через силы трения и случайные броуновские толчки.

Строго говоря, при описании динамики полимеров в растворе необходимо учитывать и влияние гидродинамических взаимодействий. Однако, поскольку главной задачей данной работы является исследование равновесных свойств комплексов, при моделировании можно не учитывать гидродинамические взаимодействия, которые не влияют на них. Пренебрежение гидродинамическими взаимодействиями значительно ускоряет моделирование. Поэтому в настоящей работе рассматриваются протекаемые модели дендримера и линейной цепи. Используется конечно-разностная численная схема, основанная на уравнении Ermak–McCammon [25–30], которая была применена в предыдущих работах при исследовании свойств отдельных заряженных и нейтральных дендримеров [27, 28]. Общая сила  $\mathbf{F}_j^0$ , действующая на  $j$ -тую “бусинку” в системе может быть представлена в виде

$$\mathbf{F}_j^0 = - \sum_{k=1}^N \mu_k \left( \frac{\partial \mathbf{v}_k}{\partial \mathbf{r}_j} \right)_{\mathbf{r}_j^0} - \partial \tilde{U}_{LJ} / \partial \mathbf{r}_j^0 - \partial U_j^C / \partial \mathbf{r}_j^0, \quad (6)$$

где  $\mathbf{v}_k = \frac{1}{2} (\mathbf{r}_{k+1} - \mathbf{r}_k)^2 - l^2 = 0$  уравнение  $k$ -й жесткой связи,  $\mu_k$  – соответствующий множитель Лагранжа и  $\mathbf{r}_j^0$  – радиус-вектор  $j$ -й “бусинки” перед очередным шагом по времени  $\Delta t$ .



**Рис. 2.** Зависимость мгновенных значений квадрата радиуса инерции от числа шагов  $x$  для всего комплекса, образованного дендримером генерации  $g = 4$  и цепью  $N_{ch} = 48$  (1), для дендримера в комплексе (2) и для линейной цепи в комплексе (3) в течение процедуры эквилибрации.

Чтобы сохранять фиксированное значение длины связей  $l$ , используется алгоритм SHAKE [36] с толерантностью  $2 \times 10^{-6}$ . Как обычно, мы используем безразмерные величины, выраженные в единицах длины  $l$ , энергии  $k_B T$ , коэффициента трения  $\zeta$ , времени  $\zeta l^2/k_B T$ , заряда  $e$ . Безразмерный шаг интегрирования равен  $\Delta t = 10^{-4}$ . Это значение  $\Delta t$  было выбрано для того, чтобы максимальное перемещение “бусинки” за один шаг не превышало 10% от длины связи.

Для генерирования начальной конфигурации дендримера мы применили процедуру, предложенную в работе [37]. Генерация  $g = 0$  создается присоединением трех мономеров к центральной “бусинке” (ядру) вдоль осей  $OX$ ,  $OY$  и  $OZ$  координатной системы. Следующая генерация получается присоединением двух мономеров к каждой концевой “бусинке” предыдущей генерации. Новый мономер считается присоединенным, если расстояние между ним и любым уже присоединенным мономером  $r \geq r_{min} = 0.8\sigma$ . Если после 1000 попыток новый мономер не может быть добавлен, процедура построения начинается заново.

Для создания начальной конфигурации линейной цепи определяли максимальные значения координат “бусинок” построенного дендримера  $x_{max}$ ,  $y_{max}$ ,  $z_{max}$ . Первая “бусинка” цепи имеет координаты  $x_{max} + 1$ ,  $y_{max}$ ,  $z_{max}$ . Затем строили всю цепь в планарной вытянутой конфигурации с валентным углом  $\theta = 90^\circ$  (рис. 1).

После создания начальной конфигурации систему приводили в равновесие в течение 6–11 серий расчетов, каждая из которых состояла из  $2 \times 10^6$  шагов. После чего выполняли семь основных серий той же длительности, по которым и рассчитывали равновесные характеристики системы. Достижение равновесия контролировали по величинам мгновенных значений квадрата радиуса инерции  $R_g^2$  для всего комплекса целиком и отдельно для дендримера и цепи, входящих в комплекс:

$$R_g^2 = \frac{1}{N+1} \sum_{n=0}^N (\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_c)^2, \quad (7)$$

где  $\mathbf{r}_c$  – радиус-вектор соответствующего центра масс и  $\mathbf{r}_n$  – радиус-вектор  $n$ -й “бусинки”.

На рис. 2 показана типичная эволюция мгновенных значений квадратов радиусов инерции в течение процедуры эквилибрации комплекса, образованного дендримером  $g = 4$  и цепью  $N_{ch} = 48$ . За время эквилибрации квадрат радиуса инерции дендримера изменяется намного меньше, чем квадрат радиуса инерции линейной цепи, а длина всей процедуры определяется временем эквилибрации линейной цепи.

### Результаты моделирования Эффект инверсии заряда

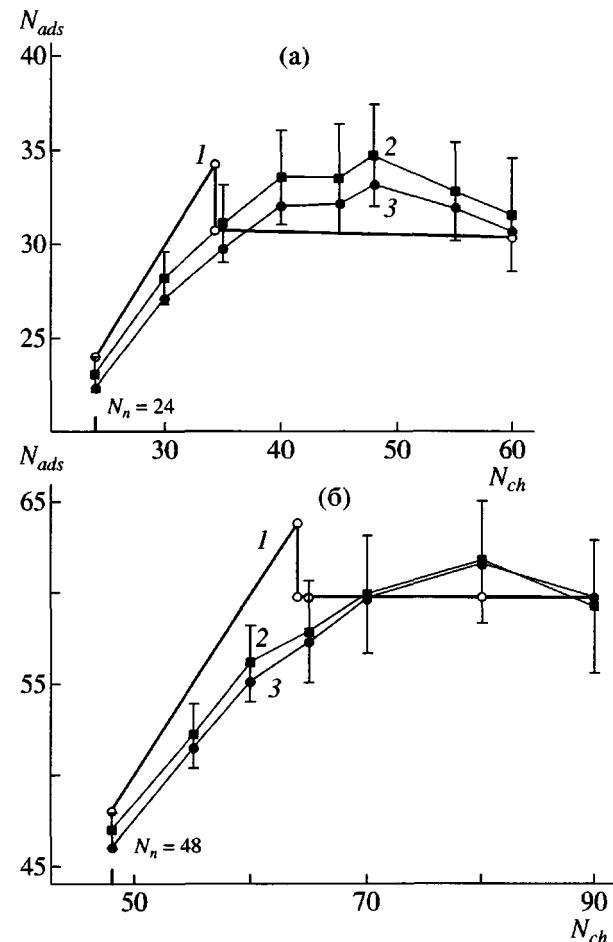
Как сказано выше, для непроницаемой заряженной сферы, взаимодействующей с противоположно заряженной линейной цепью, явление инверсии заряда установлено и в достаточной степени исследовано в работах по теории и компьютерному моделированию [7, 12–21, 23, 38]. Суть эффекта состоит в том, что адсорбированный на сфере заряд цепи превышает исходный заряд сферы.

Корреляционная теория [18] для персистентной модели цепи предсказывает следующее изменение структуры комплекса при увеличении длины цепи  $N_{ch}$ , начиная с длины цепи  $N_{ch} = N_c$ , которая необходима для электронейтрализации сферы. При  $N_{ch} \geq N_c$  линейная цепь полностью адсорбируется на сфере до тех пор, пока длина цепи не достигнет критического значения  $N_c$ . При  $N_{ch} = N_c$  наблюдается фазовый переход первого рода, когда число мономеров цепи, адсорбированных на сфере, резко уменьшается, достигая предельного значения при дальнейшем увеличении длины цепи. В работе [18] были получены аналитические выражения для критического значения

длины цепи  $N_c$ , при которой происходит освобождение “хвоста”, длины “хвоста” в этой критической точке  $N_{c, tail}$  и предельного значения количества адсорбированных на сфере мономеров цепи  $N_\infty$ . Эти величины сильно зависят от общего заряда сферы и слабо зависят от ее радиуса. Предсказания аналитической теории находятся в хорошем согласии с результатами компьютерного моделирования методом Монте-Карло [13, 14]. В этих работах была использована модель цепи, состоящей из  $N$  свободно сочлененных заряженных твердых сфер с радиусом  $\sigma_m = 3.57 \text{ \AA}$  и зарядом  $-e$ . Расстояние между центрами сфер в цепи (длина связи) полагалось равным бъеррумовской длине в воде  $\lambda_B = l = 2\sigma_m = 7.14 \text{ \AA}$ . Непроницаемая однородно заряженная сфера, характеризовалась радиусом  $\sigma_p$  и зарядом  $Q$ , помещенным в ее центр, так что поверхностная плотность заряда была фиксирована и равна  $+100 \text{ мКК/м}^2$ . Отношение  $\sigma_p/\sigma_m$  варьировалось между 2 и 50. Мономер цепи считался адсорбированным на сфере, если расстояние между его центром и центром сферы не превышало расстояния  $\sigma_p + l = R + l$ , где  $l$  – длина связи. Будем называть этот критерий адсорбции “сферическим” критерием.

Строго говоря, для макроинов, которые не являются непроницаемыми твердыми сферами, таких как дендримеры, критерий адсорбции линейной цепи на нем однозначно не определен. Можно использовать тот же критерий, который был применен в работах [13, 14], где дендример моделировали сферой с эффективным радиусом  $r_{ov}$ . Как было показано [18], персистентная цепь, заряд которой равен заряду сферического макроиона, полностью адсорбируется на нем. Этот факт использован, чтобы определить радиус  $r_{ov}$ . Наименьшее значение  $r_{ov}$ , при котором в пределах погрешности цепь с длиной  $N_{ch} = N_T$  полностью адсорбируется на дендримере, равно 3.2 и 4 для дендримеров генераций  $g = 3$  и  $4$  соответственно. Найденные значения  $r_{ov}$  превышают соответствующие значения радиуса инерции дендримера в комплексе. Для всех исследованных комплексов с дендримерами  $g = 3$  и  $4$  нашли значение  $N_{ads}$ , рассматривая дендример как сферу с рассчитанным радиусом  $r_{ov}$  с использованием “сферического” критерия адсорбции. Полученные результаты для величины адсорбции линейной цепи на дендримере приведены на рис. 3.

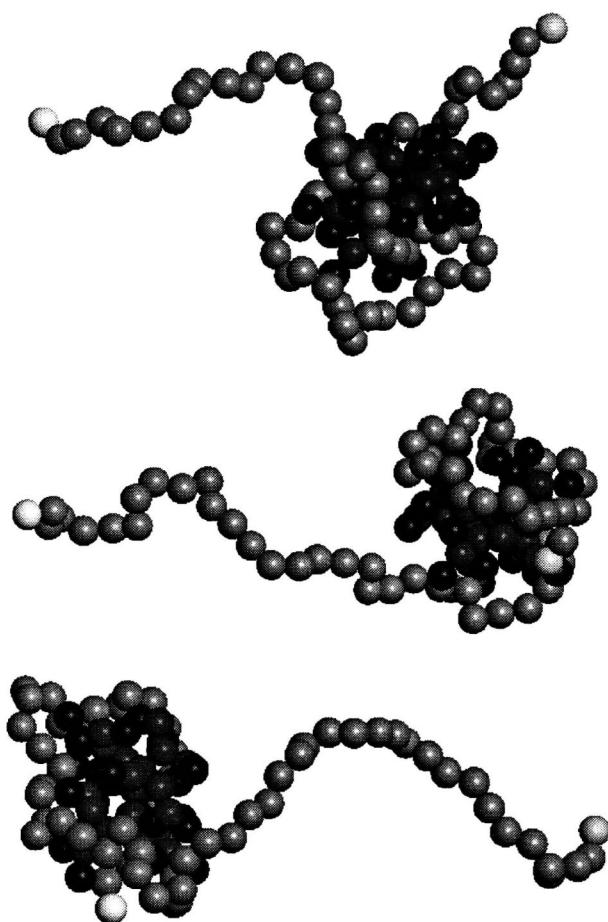
Учитывая тот факт, что звенья цепи проникают внутрь дендримера и располагаются вблизи терминальных групп, для определения числа адсорбированных групп можно применять другой



**Рис. 3.** Зависимость числа адсорбированных мономеров цепи  $N_{ads}$  от длины цепи  $N_{ch}$  в комплексе с дендримерами генерации  $g = 3$  (а) и  $4$  (б).  $N_n = N_T$  соответствует длине цепи, которая необходима для нейтрализации дендримера. 1 – теоретические результаты [18] для твердой сферы с радиусом  $r_{ov}$ , 2 – результаты броуновской динамики, “сферический” критерий адсорбции, 3 – результаты броуновской динамики, “локальный” критерий адсорбции.

критерий, который будем называть “локальным”. Мы считаем “бусинку” цепи адсорбированной на дендримере, если рядом с ней на расстоянии меньше некоторого значения  $r_c$  находится “бусинка” дендримера. Учитывая собственный объем “бусинки”, выбрали  $r_c = l + \sigma = 1.8l$ . Рассчитанные таким способом значения  $N_{ads}$  также показаны на рис. 3.

На этом же графике изображены результаты теоретических предсказаний [18] для сфер с тем же радиусом  $r_{ov}$ . Как видно, оба критерия адсорбции (“локальный” и “сферический”) дают почти одинаковые результаты, т.е. расчет количества мономеров цепи, адсорбированных на дендриме-



**Рис. 4.** Типичные мгновенные конфигурации комплекса, образованного дендримером генерации  $g = 3$  и цепью  $N_{\text{ch}} = 60$ , в различные промежутки времени. Терминальные группы дендримера окрашены черным цветом, внутренние группы – темно-серым. “Бусинки” цепи окрашены серым цветом. Концы цепи окрашены по-разному – белым и светло-серым цветом.

ре, слабо зависит от выбора критерия адсорбции. Мы получили, что для цепей с длиной  $N_{\text{ch}} > N_T$  общее число мономеров цепи, адсорбированных на дендримере, превышает количество, необходимое для нейтрализации дендримера. Таким образом, во всех рассмотренных комплексах существует явление инверсии заряда дендримера.

В согласии с теоретическими предсказаниями [18] наблюдается немонотонная зависимость  $N_{\text{ads}}(N_{\text{ch}})$  (рис. 3), однако результаты, полученные методом броуновской динамики, дают некоторые отличия от теории: область значений длины цепи в комплексе, когда  $N_{\text{ads}}$  начинает уменьшаться при дальнейшем увеличении  $N_{\text{ch}}$ , размыта; значения длины цепи, при которых  $N_{\text{ads}}$  начинает уменьшаться, сдвинуто к большим значениям по

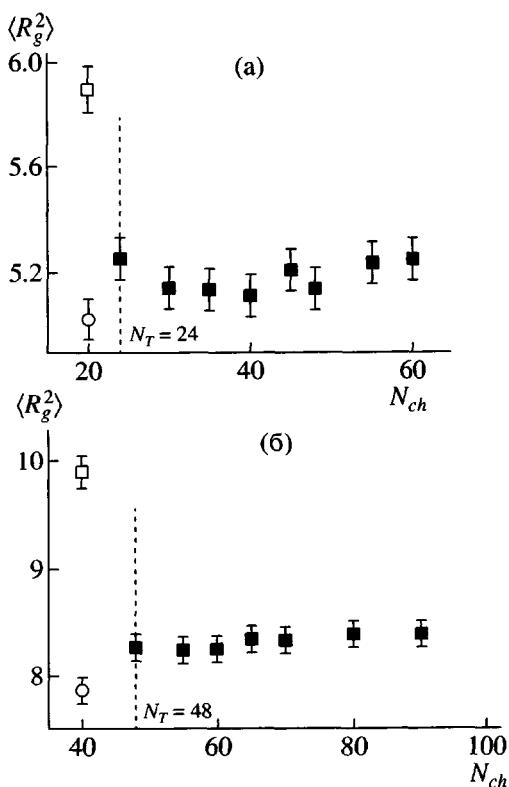
сравнению с теорией для твердой сферы. Значения длины цепи, при которых  $N_{\text{ads}}$  начинает уменьшаться,  $N_{\text{ch}}^{\text{ov}} \sim 45–50$  и  $N_{\text{ch}}^{\text{ov}} \sim 75–80$  для комплексов с дендримерами  $g = 3$  и  $4$  соответственно.

Сильная адсорбция цепи хорошо видна на рис. 4, где изображены мгновенные “снимки” конфигураций комплексов, образованных дендримером  $g = 3$  и цепью  $N_{\text{ch}} = 60$ . В то же время дендример не фиксирован на цепи, так что происходит миграция дендримера вдоль цепи от одного ее конца к другому. На возможность такой миграции указывалось ранее в работе [11].

Таким образом, во всех рассмотренных нами комплексах, когда заряд линейной цепи превышает заряд дендримера, наблюдается явление инверсии заряда дендримера. Данное явление сопровождается немонотонным изменением количества мономеров цепи, адсорбированных на дендримере, при изменении длины цепи. Этот эффект проявляется в различных структурных характеристиках, таких как средний квадрат радиуса инерции, радиальная функция распределения плотности мономеров, распределение массы и заряда внутри дендримера.

#### Средний квадрат радиуса инерции

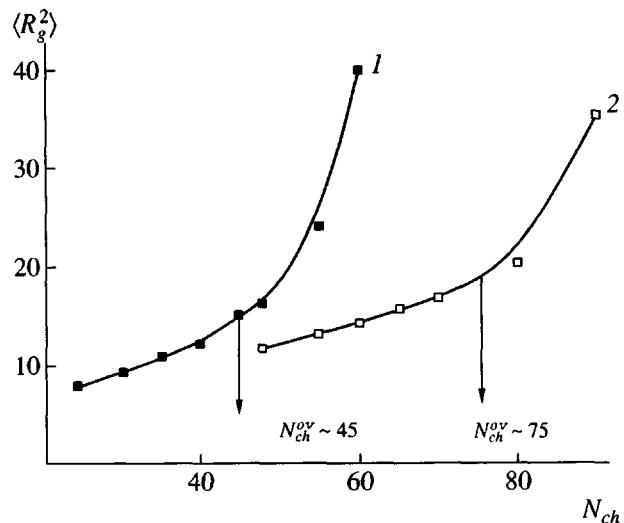
Значения среднего квадрата радиуса инерции  $\langle R_g^2 \rangle$  были рассчитаны отдельно для дендримера и для линейной цепи, входящих в комплекс. Зависимости  $\langle R_g^2 \rangle$  для дендримеров генераций  $g = 3$  и  $4$  от длины цепи, входящей в комплекс, показаны на рис. 5. Видно, что размер дендримера остается практически постоянным при изменении числа мономеров цепи. На рис. 5 представлены также значения  $\langle R_g^2 \rangle$  для отдельных нейтрального и заряженного дендримеров, не входящих в комплекс, рассчитанные в наших предыдущих работах [27, 28]. Видно, что  $\langle R_g^2 \rangle$  дендримера в комплексе немного превышает соответствующее значение для отдельного нейтрального дендримера. Таким образом, величина среднего квадрата радиуса инерции дендримера в комплексе с длинными цепями, заряд которых равен или превышает заряд дендримера, близка к соответствующему значению для отдельного нейтрального дендримера, но существенно меньше среднего квадрата инерции отдельного заряженного дендримера при том же радиусе Дебая  $r_D = 8.96$ . Это означает, что линейная цепь в комплексе сильно адсорбирует



**Рис. 5.** Средний квадрат радиуса инерции для дендримера генерации  $g = 3$  (а) и 4 (б) в комплексе (темные точки) с цепями различной длины. Также приведены данные для отдельных нейтральных (светлые кружки) и заряженных дендримеров (светлые квадраты) с радиусом Дебая  $r_D = 8.96$ . Штриховой линией указано значение  $N_{ch}$ , равное числу терминальных групп  $N_T$ .

ется на дендримере, и электростатические взаимодействия внутри дендримера практически экранируются адсорбированным на нем полионом.

На рис. 6 показаны зависимости  $\langle R_g^2 \rangle$  для цепей в комплексах с дендримерами генераций  $g = 3$  и 4 от их длины  $N_{ch}$ . Видны два разных режима на этих зависимостях: медленный рост в начале и более быстрый рост в конце. Такое поведение можно интерпретировать как переход от полностью адсорбированного состояния цепи к адсорбированной цепи с “хвостом”. Этот вывод подтверждается тем, что переход от одного режима к другому происходит в области значений  $N_{ch}$ , близких к критическим значениям длины цепей  $N_{ch}^{ov} \sim 45$  и  $\sim 75$  (указаны на рис. 6), определенных ранее при изучении эффекта инверсии заряда для комплексов с дендримерами генераций  $g = 3$  и 4 соответственно. Иными словами, в таком режиме адсорб-



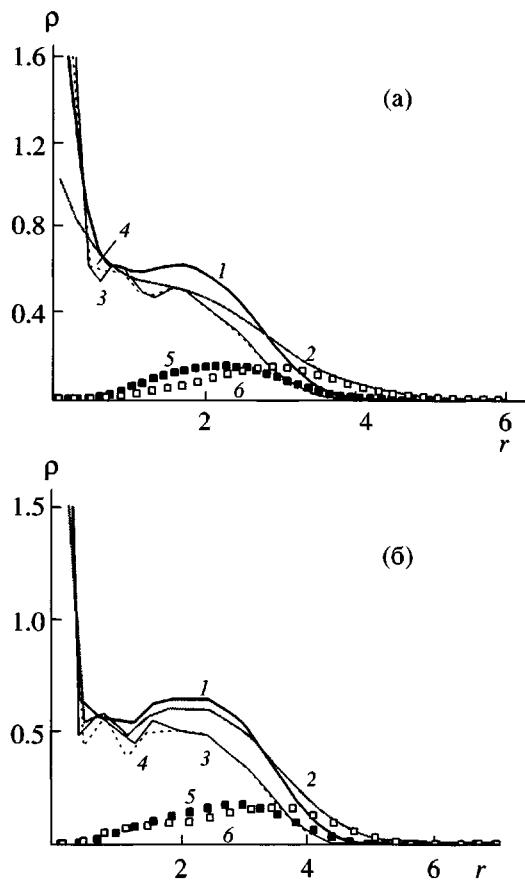
**Рис. 6.** Средний квадрат радиуса инерции линейной цепи в комплексе с дендримером генерации  $g = 3$  (1) и 4 (2) в зависимости от длины цепи  $N_{ch}$ . Указаны значения  $N_{ch} = N_{ch}^{ov}$ , при которых начинает проявляться немонотонность зависимости числа адсорбированных звеньев цепи от длины цепи.

ции (до значений  $N_{ch} = N_{ch}^{ov}$ ) почти вся цепь адсорбируется на дендримере и только небольшие “хвосты” или петли присутствуют в комплексе. При дальнейшем увеличении длины цепи  $N_{ch}$  в комплексе начинают появляться более длинные “хвосты”, что приводит к более быстрому росту среднего квадрата радиуса инерции цепи во втором режиме. Такое поведение согласуется с результатами, полученными выше при изучении числа адсорбированных на дендримере звеньев цепи.

Когда общий заряд цепи превышает заряд дендримера, цепочка в комплексе находится в компактной свернутой конфигурации при длине  $N_{ch} \leq N_{ch}^{ov}$ . Более длинные цепи частично находятся в свернутой конфигурации с одним или двумя “хвостами” (см. в качестве примера рис. 4).

#### Радиальная функция распределения плотности мономеров

Для изучения распределения различных мономеров внутри комплекса, а также внутри дендримера в комплексе и линейной цепи в комплексе, использовали радиальную функцию распределения плотности мономеров  $\rho(r)$ . Для ее определения пространство делится на концентрические сферы с центром, расположенным в центре масс.



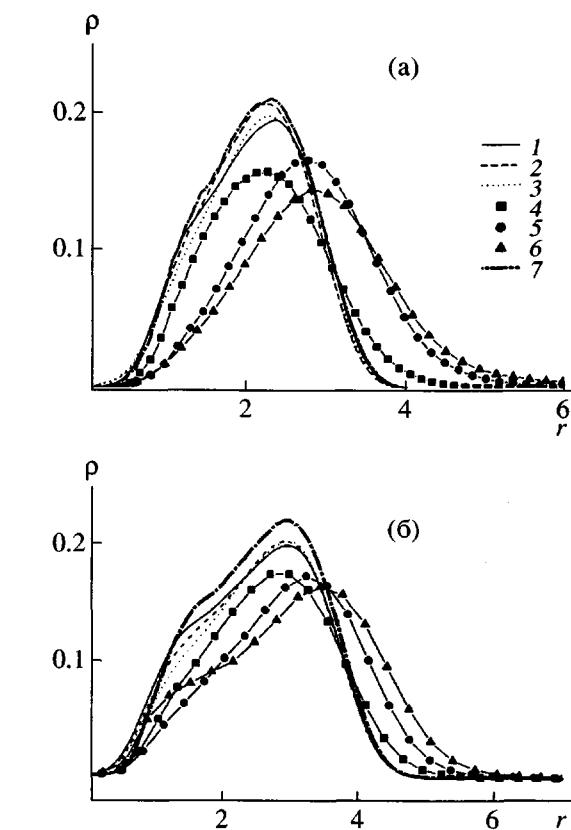
**Рис. 7.** Радиальные функции распределения плотности мономеров в комплексе с дендримером генерации  $g = 3$  (а) и  $4$  (б). а – мономеры всего комплекса с  $N_{ch} = 24$  (1) и  $55$  (2), мономеры дендримера в комплексе с цепью  $N_{ch} = 24$  (3) и  $55$  (4), мономеры цепи в комплексе с цепью  $N_{ch} = 24$  (5) и  $N_{ch} = 55$  (6); б – мономеры всего комплекса с  $N_{ch} = 48$  (1) и  $70$  (2), мономеры дендримера в комплексе с цепью  $N_{ch} = 48$  (3) и  $70$  (4), мономеры цепи в комплексе с цепью  $N_{ch} = 48$  (5) и  $70$  (6).

Тогда радиальная функция распределения плотности мономеров  $\rho(r)$  определяется как

$$\rho(r) = \frac{\langle n(r) \rangle}{4\pi r^2 \Delta r}, \quad (8)$$

где  $\langle n(r) \rangle$  – среднее число “бусинок” в слое, образуемом соседними сферами,  $\Delta r$  – толщина слоя.

На рис. 7 показаны радиальные функции распределения плотности всех мономеров в комплексе, а также отдельно мономеров дендримера и цепи в комплексе. Заметна высокая степень проникновения линейной цепи внутрь дендримера. Максимум распределения мономеров линейной цепи локализован в той области, где плотность звеньев дендримера еще достаточно высока. Знание распределения мономеров цепи внутри дендримера представляет не только теоретический, но и практический интерес. Сильное проникновение полиэлектролита внутрь наноконтейнера может привести к затруднению его последующего высвобождения, например, при изменении pH среды.



**Рис. 8.** Радиальные функции распределения плотности терминальных групп дендримера  $g = 3$  (а) и  $4$  (б). а – распределение терминальных групп в комплексе с  $N_{ch} = 24$  (1),  $40$  (2) и  $60$  (3); распределение мономеров цепи в комплексе с  $N_{ch} = 24$  (4),  $40$  (5) и  $60$  (6); распределение терминальных групп отдельного нейтрального дендримера (7); б – распределение терминальных групп в комплексе с  $N_{ch} = 48$  (1),  $60$  (2) и  $70$  (3); распределение мономеров цепи в комплексе с  $N_{ch} = 48$  (4),  $60$  (5) и  $70$  (6); распределение терминальных групп отдельного нейтрального дендримера (7).

зован в той области, где плотность звеньев дендримера еще достаточно высока. Знание распределения мономеров цепи внутри дендримера представляет не только теоретический, но и практический интерес. Сильное проникновение полиэлектролита внутрь наноконтейнера может привести к затруднению его последующего высвобождения, например, при изменении pH среды.

Чтобы лучше исследовать локализацию мономеров цепи внутри дендримера, мы сравнили радиальные функции распределения мономеров цепи и терминальных групп дендримера (рис. 8). Во-первых, ясно видно, что распределение терминальных групп дендримера практически не меня-

ется при изменении длины линейной цепи и близко к соответствующим функциям для отдельного нейтрального дендримера. Во-вторых, в комплексах, у которых заряд дендримера полностью скомпенсирован зарядом линейной цепи, т.е. когда  $N_{ch} = N_T$  ( $N_{ch} = 24$  и  $48$  для комплексов с дендримерами генераций  $g = 3$  и  $4$  соответственно), величина  $\rho(r)$  для мономеров цепи практически совпадает со значениями  $\rho(r)$  для терминальных групп дендримера. Это означает, что все мономеры цепи находятся вблизи терминальных групп дендримера. При увеличении длины цепи в комплексе, максимум в распределении мономеров цепи смещается к периферии дендримера.

Удлинение цепи в комплексе слабо меняет положение максимума функции распределения терминальных групп дендримера, которое остается близким к позиции этого максимума для нейтрального дендримера.

#### *Интегральная функция распределения массы*

В отличие от функции распределения радиальной плотности мономеров функция распределения массы  $M(r)$  (полное число мономеров в сфере с радиусом  $r$  и центром, совпадающим с центром масс системы) является интегральной характеристикой распределения мономеров (рис. 9). В области малых  $r$  кривые для комплексов с цепями разной длины совпадают друг с другом и с соответствующей кривой для отдельного нейтрального дендримера. Иными словами, в этой области основной вклад в  $M(r)$  вносят мономеры дендримера. Вначале  $M(r)$  растет как  $\sim r^3$ . Данная зависимость соответствует однородно заполненной сфере. Для не слишком длинных цепей  $M(r)$  после некоторой переходной области перестает расти при достижении предельного значения. Такое поведение наблюдается для комплексов с цепями короче  $N_{ch} \sim 50$  и  $75$  для дендримеров генераций  $g = 3$  и  $4$  соответственно. Для комплексов с более длинными цепями участок быстрого роста  $M(r)$  сменяется более слабой линейной зависимостью  $M(r) \sim r$ . Появление участка связано с возникновением "хвоста". Об этом свидетельствует тот факт, что значения  $N_{ch}$ , при которых появляется этот участок, близки к  $N_{ch}^{ov}$ , полученным выше при изучении эффекта инверсии заряда. Более того, наблюдается немонотонность в поведении  $M(r)$ : линейный участок для комплексов с более длинными цепями появляется на меньших расстояниях от центра, чем для более коротких при условии, что  $N_{ch} > N_{ch}^{ov}$ . Эта немонотонность непосредственно связана с немонотонностью зависимости числа адсорбированных мономеров от длины цепи (рис. 3).

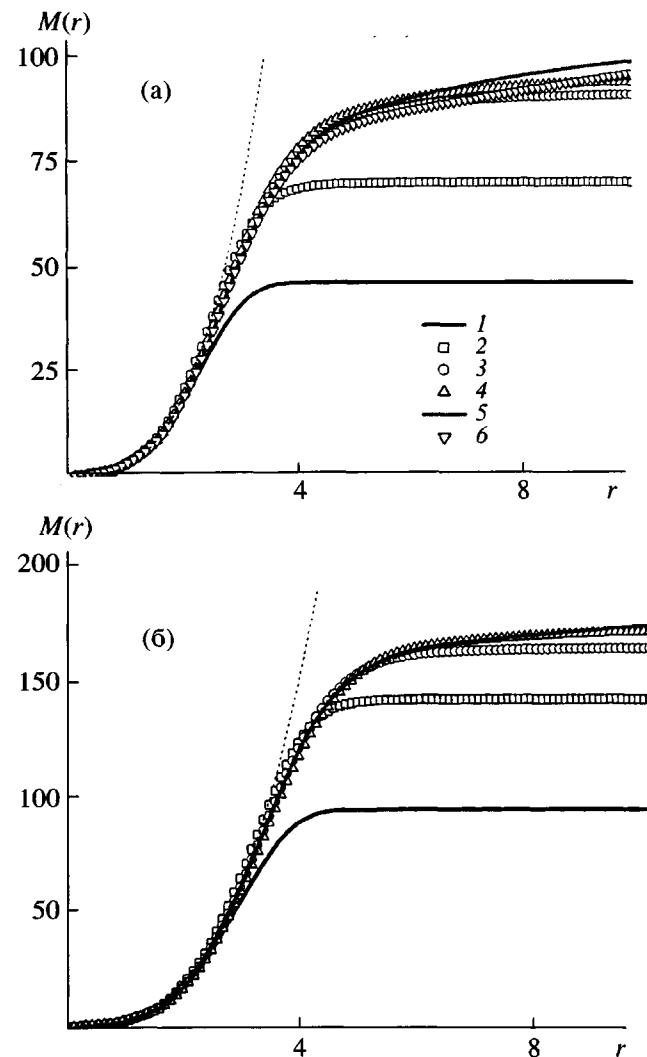
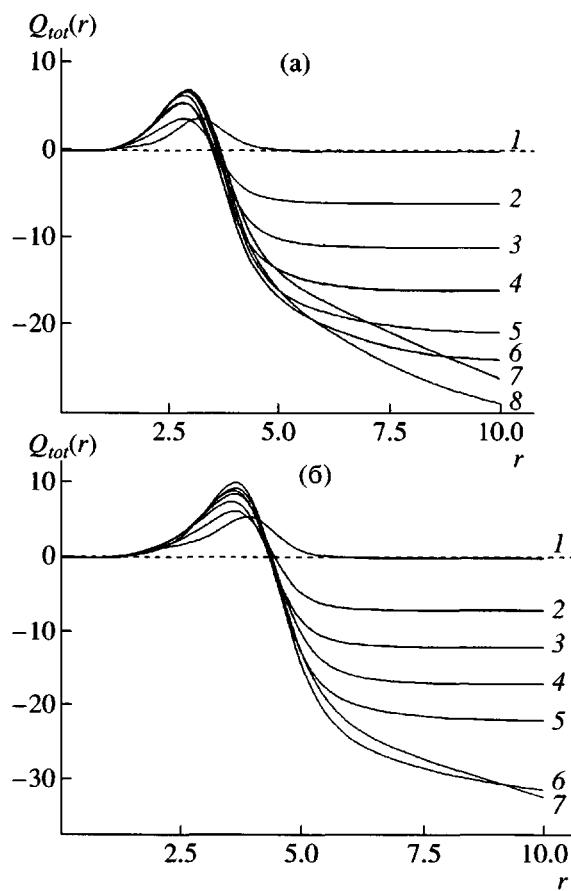


Рис. 9. Интегральная функция распределения массы в комплексах с дендримером генерации  $g = 3$  (а) и  $4$  (б). а: 1 – отдельный нейтральный дендример, 2–6 –  $N_{ch} = 24, 45, 48, 55$  и  $60$  соответственно; б: 1 – отдельный нейтральный дендример, 2–5 –  $N_{ch} = 48, 70, 80$  и  $90$  соответственно.

яниях от центра, чем для более коротких при условии, что  $N_{ch} > N_{ch}^{ov}$ . Эта немонотонность непосредственно связана с немонотонностью зависимости числа адсорбированных мономеров от длины цепи (рис. 3).

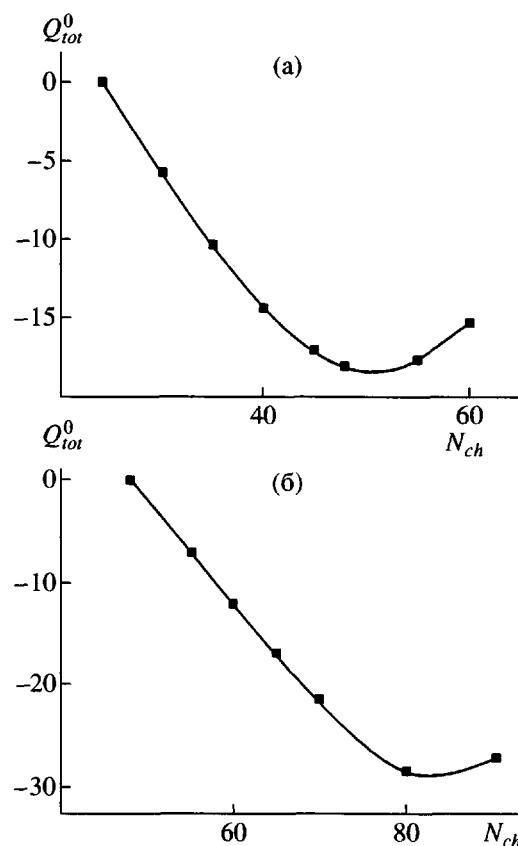
#### *Интегральная функция распределения заряда внутри комплекса*

Эффект инверсии заряда проявляется и в поведении другой интегральной характеристики: полного заряда  $Q_{tot}(r)$ , находящегося в сфере с радиусом  $r$  с центром в центре масс дендримера, как функции ее радиуса  $r$  (рис. 10). На небольших рас-



**Рис. 10.** Суммарный заряд  $Q_{tot}(r)$  внутри сферы радиуса  $r$  в комплексе с дендримером генерации  $g = 3$  (а) и  $4$  (б) и цепями длины  $N_{ch}$  как функция расстояния от центра масс комплекса. а:  $N_{ch} = 24$  (1), 30 (2), 35 (3), 40 (4), 45 (5), 48 (6), 60 (7) и 55 (8); б:  $N_{ch} = 48$  (1), 55 (2), 60 (3), 65 (4), 70 (5), 80 (6) и 90 (7).

стояниях  $Q_{tot}$  равен нулю, что означает отсутствие заряженных “бусинок” вблизи центра масс. Затем  $Q_{tot}$  начинает увеличиваться, проходя через положительный максимум, положение которого близко к положению максимума в распределении терминальных групп дендримера. Позиция максимума практически не меняется с ростом длины цепи, но немонотонно меняется его высота. При дальнейшем увеличении расстояния от центра  $Q_{tot}$  уменьшается, проходит через нуль и далее стремится к предельному отрицательному значению, равному суммарному заряду комплекса ( $N_T - N_{ch}$ ). Все кривые (кроме нейтрального комплекса, когда  $N_{ch} = 24$ ) проходят через нуль приблизительно на одном и том же расстоянии от центра. Поскольку размеры дендримера практически не меняются при удлинении цепи, можно выбрать в качестве меры степени инверсии заряда значение  $Q_{tot}^0$  в точке, где



**Рис. 11.** Зависимость  $Q_{tot}^0$  от длины цепи в комплексе с дендримером генерации  $g = 3$  (а) и  $4$  (б).

полный заряд нейтрального комплекса обращается в нуль. Видно (рис. 11), что эта величина также немонотонно зависит от  $N_{ch}$ , причем значение  $N_{ch}$ , при котором наблюдается минимум, совпадает с оценками, полученными нами ранее.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liu M.J., Frechet M.J. // Pharm. Sci. Technol. Today. 1999. V. 2. № 10. P. 393.
2. Frechet J.M.J., Tomalia D.A. Dendrimers and Other Dendritic Polymers. New York: Wiley, 2002.
3. Roberts J.C., Bhalgat M.K., Zera R.T.J. // Biomed. Mater. Res. 1996. V. 30. P. 53.
4. Zinselmeyer B.H., Mackay S.P., Schatzlein A.G., Uchegbu I.F. // Pharm. Res. 2002. V. 19. № 7. P. 960.
5. Kabanov V.A., Zezin A.B., Rogacheva V.B., Gulyaeva Zh.G., Zansochova M.F., Joosten J.G.H., Brackman J. // Macromolecules. 1999. V. 32. № 6. P. 1904.
6. Luger K., Mader A.W., Richmond R.K., Sargent D.F., Richmond T.J. // Nature. 1997. V. 389. № 6648. P. 251.
7. Yager D., McMurray C.T., van Holde K.E. // Biochemistry. 1989. V. 28. № 5. P. 2271.

8. Rädler J.O., Koltover I., Salditt T., Cyrus R., Safinya C.R. // *Science*. 1997. V. 275. № 5301. P. 810.
9. Gössl I., Shu L., Schlüter D., Rabe J.P. // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. V. 124. № 24. P. 6860.
10. Kabanov V.A., Sergeyev V.G., Pyshkina O.A., Zinchenko A.A., Zezin A.B., Joosten J.G.H., Brackman J., Yoshikawa K. // *Macromolecules*. 2000. V. 33. № 26. P. 9587.
11. Welch P., Muthukumar M. // *Macromolecules*. 2000. V. 33. № 16. P. 6159.
12. Akinchina A., Linse P. // *Macromolecules*. 2002. V. 35. № 13. P. 5183.
13. Chodanowski P., Stoll S. // *J. Chem. Phys.* 2001. V. 115. № 10. P. 4951.
14. Chodanowski P., Stoll S. // *Macromolecules*. 2001. V. 34. № 7. P. 2320.
15. Jonsson M., Linse P. // *J. Chem. Phys.* 2001. V. 115. № 23. P. 10975.
16. Messina R., Gonzalez-Tovar E., Lozada-Cassou M., Holm C. // *Europhys. Lett.* 2002. V. 60. № 3. P. 383.
17. Nguyen T.T., Grosberg A.Yu., Shklovskii B.I. // *J. Chem. Phys.* 2000. V. 113. № 3. P. 1110.
18. Nguyen T.T., Shklovskii B.I. // *Physica A*. 2001. V. 293. P. 324.
19. Joanny J.-F. // *Eur. Phys. J. B*. 1999. V. 9. P. 117.
20. Netz R.R., Joanny J.-F. // *Macromolecules*. 1999. V. 32. № 26. P. 9026.
21. Mateescu E.M., Jeppesen C., Pincus P. // *Europhys. Lett.* 1999. V. 46. № 4. P. 493.
22. Dobrynin A.V. // *J. Chem. Phys.* 2001. V. 114. № 18. P. 8145.
23. Wang Y., Kimura K., Huang Q., Dubin P.L. // *Macromolecules*. 1999. V. 32. № 24.
24. De Vries R. // *J. Chem. Phys.* 2004. V. 120. № 7. P. 3475.
25. Lyulin A.V., Davies G.R., Adolf D.B. // *Macromolecules*. 2000. V. 33. № 9. P. 3294.
26. Lyulin A.V., Adolf D.B., Davies G.R. // *Macromolecules*. 2001. V. 34. № 25. P. 8818.
27. Lyulin S.V., Evers L.J., van der Schoot P., Darinskii A.A., Lyulin A.V., Michels M.A.J. // *Macromolecules*. 2004. V. 37. № 8. P. 3049.
28. Люлин С.В., Люлин А.В., Даринский А.А. // Высокомолек. соед. А. 2004. Т. 46. № 2. С 321.
29. Lyulin S.V., Darinskii A.A., Lyulin A.V., Michels M.A.J. // *Macromolecules*. 2004. V. 37. № 12. P. 4676.
30. Люлин С.В., Люлин А.В., Даринский А.А., Michels M.A.J. // Высокомолек. соед. А. 2004. Т. 46. № 2. С 330.
31. Kolhe P., Misra E., Kannan R.M., Kannan S., Lieh-Lai M. // *Int. J. Pharm.* 2003. V. 259. P. 143.
32. Lee I., Athey B.D., Wetzel A.W., Meixner W., Baker J.R.J. // *Macromolecules*. 2002. V. 35. № 11. P. 4510.
33. Nisato G., Ivkov R., Amis E.J. // *Macromolecules*. 1999. V. 32. № 18. P. 5895.
34. Van Duijvenbode R.C., Borkovec M., Koper G.J.M. // *Polymer*. 1998. V. 39. № 12. P. 2657.
35. Гальперин Д.Е., Иванов В.А., Мазо М.А., Ходлов А.Р. // Высокомолек. соед. А. 2005. Т. 47. № 1. С. 78.
36. Ryckaert J.-P., Bellemans A. // *Chem. Phys. Lett.* 1975. V. 30. № 1. P. 123.
37. Murat M., Grest G. // *Macromolecules*. 1996. V. 29. № 4. P. 1278.
38. Radeva T. // *Colloids and Surfaces A*. 2002. V. 209. P. 219.

## The Effect of Inversion of Dendrimer Charge in Complexes with Linear Polyelectrolytes

S. V. Lyulin\*, A. V. Lyulin\*\*, A. A. Darinskii\*, and I. Emri\*\*\*

\*Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences,  
Bol'shoi pr. 31, St. Petersburg, 199004 Russia

\*\*Dutch Polymer Institute and Department of Applied Physics, Technische Universiteit Eindhoven,  
P.O. Box 513 5600 MB Eindhoven, The Netherlands

\*\*\*Center for Experimental Mechanics, University of Ljubljana,  
SI-1125 Ljubljana, Slovenia

**Abstract**—The structure of complexes formed by charged dendrimers and oppositely charged linear chains with a charge of at least the same as that of dendrimers was studied by computer simulation using the Brownian dynamics method. The freely jointed, free-draining model of the dendrimer and the linear chain was used. Electrostatic interactions were considered in terms of the Debye–Hückel approximation with a Debye radius that exceeds the dendrimer size. It was shown that the number of chain monomeric units adsorbed on the dendrimer is greater than necessary for its neutralization; i.e., the effect of charge inversion is observed. A nonmonotonic function relating the amount of monomer units of the chain to its length was derived, which qualitatively agrees with the mean-field theoretical prediction by Nguyen and Shklovskii for a complex of a linear chain with an oppositely charged spherical macroion. This nonmonotonic relationship was also revealed in studying the mean-square radius of gyration, the monomer-density radial distribution function, and mass and charge distribution inside the complex.